



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 231/14, A61K 31/415</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/19063</b> (43) Date de publication internationale: 29 mai 1997 (29.05.97)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01847 (22) Date de dépôt international: 21 novembre 1996 (21.11.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/13956 23 novembre 1995 (23.11.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BARTH, Francis [FR/FR]; 65, rue Jacques-Brel, F-34070 Montpellier (FR). CONGY, Christian [FR/FR]; 58, allée de la Marquise, F-34980 Saint-Gely-du-Fesc (FR). MARTINEZ, Serge [FR/FR]; 17, avenue d'Assas, F-34000 Montpellier (FR). RINALDI, Murielle [FR/FR]; 2, rue des Fontardiès, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR). (74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES. METHOD FOR PREPARING SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID DERIVATIVES (54) Titre: DERIVES DU PYRAZOLE. PROCEDE POUR LEUR PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT (57) Abstract</p> <p>Compounds of formula (I), wherein R<sub>1</sub> is fluorine, hydroxy, (C<sub>1-5</sub>) alkoxy, (C<sub>1-5</sub>) alkylthio, hydroxy(C<sub>1-5</sub>)alkoxy, a -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> group, cyano, (C<sub>1-5</sub>) alkylsulphonyl or (C<sub>1-5</sub>) alkylsulphinyl; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are each (C<sub>1-4</sub>) alkyl or, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic radical optionally substituted one or more times by (C<sub>1-3</sub>) alkyl or (C<sub>1-3</sub>) alkoxy; each of R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> and R<sub>9</sub> is independently hydrogen, halogen or trifluoromethyl, and when R<sub>1</sub> is fluorine, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> and/or R<sub>9</sub> may also be fluoromethyl; with the proviso that at least one of substituents R<sub>4</sub> or R<sub>7</sub> is other than hydrogen; each of R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> is independently hydrogen or (C<sub>1-5</sub>) alkyl, or R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub>, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a heterocyclic radical selected from pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl or piperazin-1-yl optionally substituted by (C<sub>1-4</sub>) alkyl; a method for preparing same, and pharmaceutical compositions containing said compounds, are disclosed. Said compounds have very high affinity for central cannabinoid receptors.</p> <div data-bbox="727 1234 1339 1522"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div>		

(57) Abrégé

La présente invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle: R<sub>1</sub> représente un fluor, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkylthio, un hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy, un groupe -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, un cyano, un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkylsulfonyl, un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkylsulfinyl; R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ou par un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy; R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle, et lorsque R<sub>1</sub> représente un fluor, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> et/ou R<sub>9</sub> peuvent également représenter un fluorométhyle; et à la condition que l'un au moins des substituants R<sub>4</sub> ou R<sub>7</sub> soit différent de l'hydrogène; R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle ou R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, morpholin-4-yle, pipérazin-1-yle non substitué ou substitué par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle; un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant. Ces composés ont une très bonne affinité pour les récepteurs centraux aux cannabinoïdes.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	B Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

## DERIVES DU PYRAZOLE, PROCEDE POUR LEUR PREPARATION ET COMPOSITION PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du pyrazole et leurs sels, un procédé pour leur préparation et des compositions pharmaceutiques les contenant.

5 De nombreux dérivés du pyrazole ont été décrits dans la littérature ; plus particulièrement EP-A-268554 et DE-A-3910248 revendiquent des pyrazoles possédant des propriétés herbicides, EP-A-430186 et JP-A-3031840 revendiquent des composés utiles pour la photographie et EP-A-418845 revendique des pyrazoles pourvus d'activité antiinflammatoire, analgésique et antithrombotique.

10 Les demandes de brevet EP-A-576 357 et EP-A-658 546 décrivent des dérivés du pyrazole présentant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes. Plus particulièrement, la demande de brevet EP-A-656 354 revendique le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide ou SR 141 716 et ses sels pharmaceutiquement acceptables qui présentent une très bonne affinité pour les récepteurs centraux aux cannabinoïdes.

15 On a maintenant trouvé de nouveaux dérivés du pyrazole-3-carboxamide qui possèdent une très bonne affinité pour les récepteurs centraux des cannabinoïdes et sont utiles dans les domaines thérapeutiques où le cannabis est connu pour intervenir.

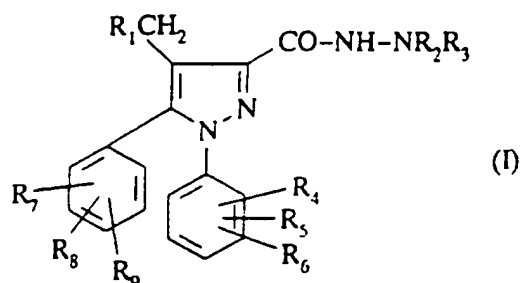
20 Ces composés peuvent également être utilisés comme outils pharmacologiques, chez l'animal ou chez l'homme, pour la détection et le marquage des récepteurs centraux aux cannabinoïdes.

Le  $\Delta^9$ -THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner, 1985 ; In Marijuana 84, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

25 Les effets des cannabinoïdes sont dus à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité présents au niveau central (Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613) et périphérique (Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791 ; Kaminski et al., 1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742 ; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61-65).

30 La caractérisation des récepteurs au niveau central a été rendue possible par la mise au point de ligands synthétiques des récepteurs aux cannabinoïdes tels que les agonistes WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264, 1352-1363) ou le CP 55,940 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 247, 1046-1051).

35 Selon un de ses aspects, la présente invention concerne les composés de formule :



dans laquelle :

- $R_1$  représente un fluor, un hydroxy, un  $(C_1-C_5)$ alcoxy, un  $(C_1-C_5)$ alkylthio, un hydroxy $(C_1-C_5)$ alcoxy, un groupe  $-NR_{10}R_{11}$ , un cyano, un  $(C_1-C_5)$ alkylsulfonyl, un  $(C_1-C_5)$ alkylsulfinyl ;
- $R_2$  et  $R_3$  représentent un  $(C_1-C_4)$ alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un  $(C_1-C_3)$ alkyle ou par un  $(C_1-C_3)$ alcoxy ;
- $R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$  représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle, et lorsque  $R_1$  représente un fluor,  $R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  et/ou  $R_9$  peuvent également représenter un fluorométhyle ; et à la condition que l'un au moins des substituants  $R_4$  ou  $R_7$  soit différent de l'hydrogène ;
- $R_{10}$  et  $R_{11}$  représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un  $(C_1-C_5)$ alkyle ou  $R_{10}$  et  $R_{11}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, morpholin-4-yle, pipérazin-1-yle non substitué ou substitué par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;

ainsi que leurs sels et leurs solvates.

Par  $(C_1-C_3)$ alkyle,  $(C_1-C_5)$ alkyle,  $(C_1-C_5)$ alcoxy,  $(C_1-C_5)$ alkylthio, on entend des radicaux alkyles ou respectivement des radicaux alcoxy ou alkylthio en  $C_1-C_3$  ou  $C_1-C_5$  droits ou ramifiés.

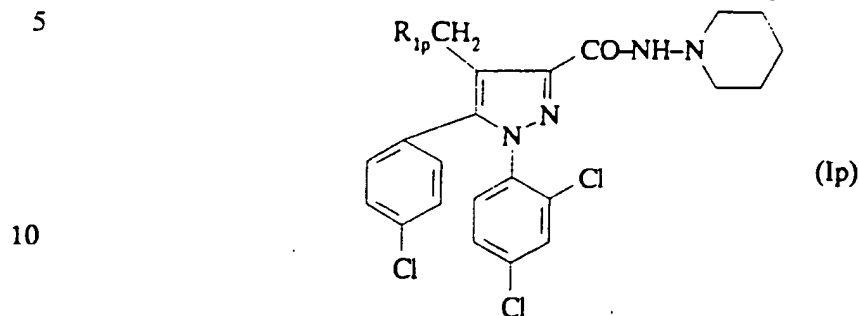
Par halogène, on entend chlore, fluor, brome ou iode, préférentiellement le chlore.

Par radical hétérocyclique saturé ou insaturé de 5 ou 10 chaînons, on entend un radical hétérocyclique non aromatique mono, di ou tricyclique, condensé ou ponté. Ces radicaux comprennent en particulier les radicaux suivants : pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, hexahydroazépin-1-yle, 2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-èn-2-yle, 2-azaadamant-2-yle, 1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle, 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yle, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yle.

Les sels du composé de formule (I) comprennent les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate,

l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, l'oxalate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le paratoluènesulfonate.

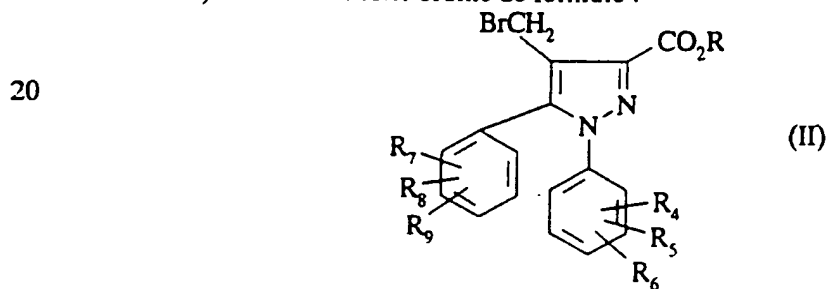
Avantageusement, la présente invention a pour objet les composés de formule :



dans laquelle  $R_{1p}$  représente un fluor, un méthoxy ou un méthylthio, ainsi que leurs sels et leurs solvates.

15 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation des composés de formule (I) ci-dessus, de leurs sels et de leurs solvates ; ce procédé appelé Procédé 1 est caractérisé en ce que :

a) on traite un ester bromé de formule :

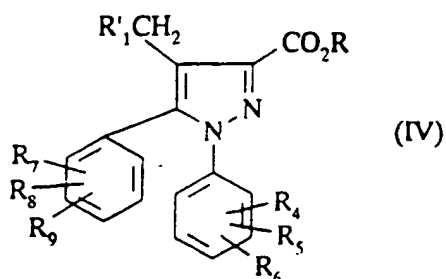


dans laquelle  $R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$  sont tels que définis ci-dessus et  $R$  représente un  $(C_1-C_4)$ alkyle, par un composé de formule :  $R'_1 A$  (III) dans laquelle  $R'_1$  représente  $R_1$  tel que défini pour (I) ou un précurseur de  $R_1$  et  $A$  représente un hydrogène ou un cation ;

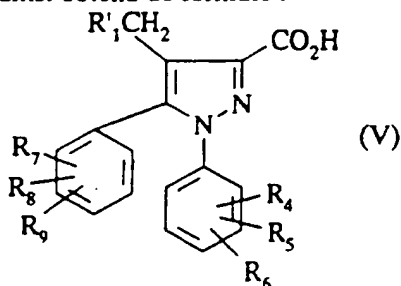
b1) dans l'ester ainsi obtenu, on transforme éventuellement  $R'_1$  en  $R_1$  ;

b2) on saponifie l'ester ainsi obtenu à l'étape a) ou à l'étape b1), de formule :

35



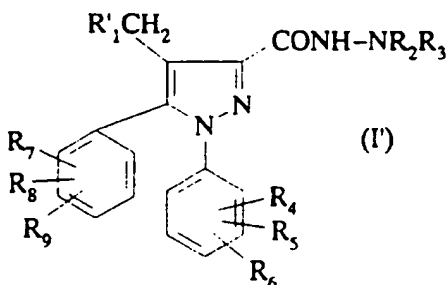
c) on traite l'acide ainsi obtenu de formule :



15 ou un dérivé fonctionnel de cet acide, avec une hydrazine de formule :  $H_2N-NR_2R_3$  (VI) dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis pour (I) ;

d1) dans le composé ainsi obtenu, on transforme éventuellement  $R'_1$  en  $R_1$  ;

d2) éventuellement, on transforme le composé obtenu à l'étape c) ou l'étape d1) de formule :



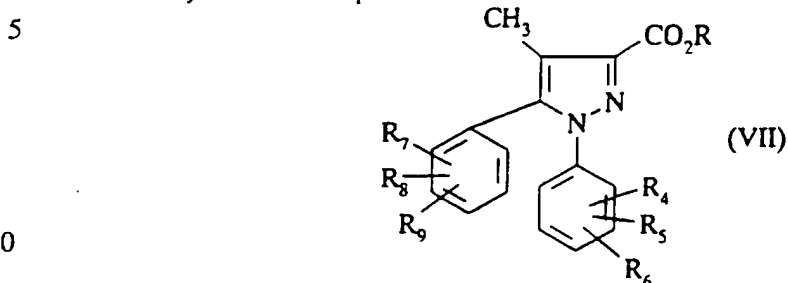
en l'un de ses sels ou de leurs solvates.

Par précurseur de  $R_1$ , on entend un groupe qui peut être transformé en  $R_1$  dans une étape ultérieure. Cette transformation peut être réalisée sur l'ester de formule (IV) obtenu à l'étape a). ou sur le composé de formule (I') obtenu à l'étape c).

30 Ainsi selon une variante du procédé, appelée procédé 2, on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle  $R_1 = R_{1a}$  et représente un groupe choisi parmi un fluor, un  $(C_1-C_5)$ alcoxy, un  $(C_1-C_5)$ alkylthio, un hydroxy $(C_1-C_5)$ alcoxy, un cyano, un groupe  $NR_{10}R_{11}$  dans lequel  $R_{10}$  et  $R_{11}$  sont tels que définis ci-dessus, à partir d'un composé de formule (I') dans laquelle  $R'_1 = OH$ .

35

Les esters bromés de formule (II) sont décrits dans la demande de brevet européenne EP-A-658 546. Ils sont préparés par action de la N-bromosuccinimide dans un solvant comme le tétrachlorure de carbone, en présence de peroxyde de benzoyle sur un composé de formule :



La préparation des composés de formule (VII) est également décrite dans la demande de brevet EP-A-658 546.

Les hydrazines  $H_2N-NR_2R_3$  sont connues ou préparées par des méthodes connues.

Par exemple, on peut les obtenir selon le procédé décrit dans Chem. Ber., 1986, 119, 1413-1423, qui consiste en la réduction d'un dérivé nitroso de formule :  $ON-NR_2R_3$  (VIII) dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis ci-dessus pour (I), par un hydrure tel que l'hydrure d'aluminium et de lithium. Le dérivé nitroso (VIII) s'obtient par réaction d'un composé de formule :  $HNR_2R_3$  (IX) dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis ci-dessus pour (I), avec le nitrite de sodium en solution aqueuse en présence d'un acide tel que l'acide acétique.

La 1-aminopipéridine est commerciale.

Le 2-amino-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ène se prépare selon Chem. Ber., 1986, 119, 1413-1423.

Le 2-amino-2-azaadamantane se prépare à partir du 2-azaadamantane, via le dérivé nitroso. Le 2-azaadamantane se prépare selon J. Org. Chem., 1981, 46, 4953.

Dans la définition de A, par cation, on entend un cation de métal alcalin ou alcalino-terreux, ou un groupe ammonium quaternaire tel que le tétraéthylammonium.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (V) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkyle en  $C_1-C_4$  dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide, l'hexafluorophosphate de benzotriazol-N-oxotris(diméthylamino)phosphonium (BOP) ou le tétrachlorure de silicium (Synth. Commun., 1986, 16, 1261).

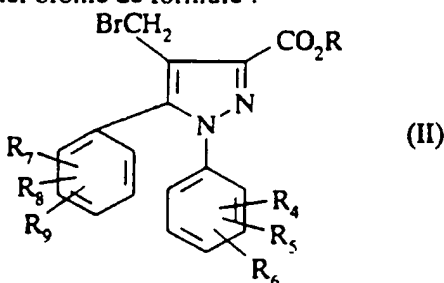
Ainsi dans le procédé selon l'invention, à l'étape c) on peut faire réagir le chlorure de l'acide pyrazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (V), avec une hydrazine  $H_2N-NR_2R_3$  (VI), dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0° C et la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Une variante au mode opératoire de l'étape c) consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (V) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (V), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec l'hydrazine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Pour préparer un composé de formule (I) dans lequel  $R_1 = OH$ , on utilise comme réactif  $R'_1A$  (III) un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux tel que la soude ou la potasse, on obtient alors directement l'acide de formule (V).

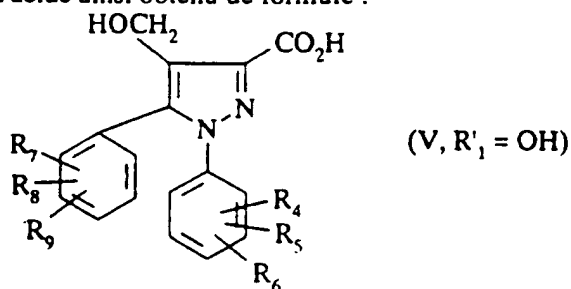
Ainsi le procédé 2 selon l'invention est caractérisé en ce que :

e) on traite un ester bromé de formule :



dans laquelle  $R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$  et  $R$  sont tels que définis ci-dessus par un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux ;

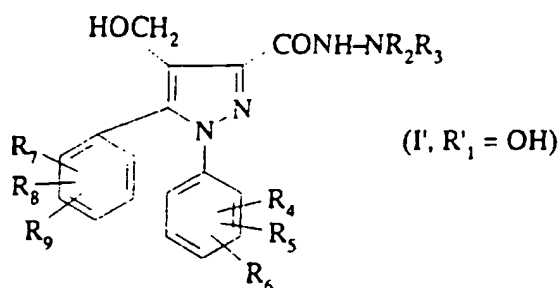
f) on traite l'acide ainsi obtenu de formule :



ou un dérivé fonctionnel de cet acide, avec une hydrazine de formule  $H_2N-NR_2R_3$  (VI) dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis pour (I) ;

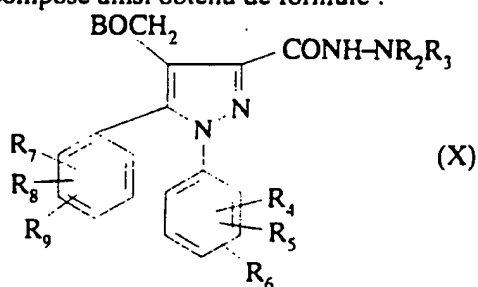
g) on traite le composé ainsi obtenu de formule :





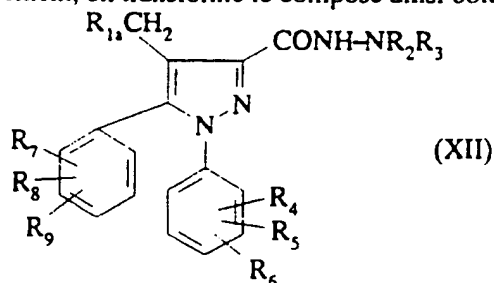
par un composé de formule Hal-B dans laquelle Hal représente un halogène, de préférence le chlore et B représente un radical mésyle, tosylé ou trifluorométhanesulfonyle ;

h) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



par un composé de formule R<sub>1a</sub> A (XI) dans laquelle R<sub>1a</sub> est tel que défini ci-dessus et A représente un hydrogène ou un cation ;

i) et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu de formule :



en l'un de ses sels ou de leurs solvates.

30 Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy, on utilise comme réactif de formule (III) ou (XI), un alcool en (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) en présence d'une base non nucléophile telle qu'un hydruure métallique comme l'hydruure de sodium ou de potassium. Selon les valeurs de R<sub>1</sub> et R on obtient à l'étape a) du procédé 1 un mélange d'esters qui est saponifié à l'étape b2) pour donner l'acide de formule (V).

35 Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkylthio, on utilise comme réactif de formule (III) ou (XI) un thioalcool en (C<sub>1</sub>-

C<sub>5</sub>) en présence d'une base non nucléophile telle qu'un hydrure métallique comme l'hydrure de sodium ou de potassium.

5 Le cas échéant, on peut transformer l'ester de formule (IV) obtenu à l'étape a) ou respectivement le composé de formule (XII) obtenu à l'étape h) dans lequel R'<sub>1</sub> ou respectivement R<sub>1a</sub> est un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkylthio par action d'un agent oxydant tel que l'eau oxygénée ou l'acide *metachloroperbenzoïque* pour obtenir un composé de formule (IV) ou respectivement de formule (I) dans lequel R<sub>1</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkylsulfonyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkylsulfinyle.

10 Pour préparer un composé de formule (I) dans lequel R<sub>1</sub> est un cyano, on peut utiliser comme réactif de formule (III) ou (XI), un cyanure métallique tel que le cyanure de sodium ou un cyanure d'ammonium quaternaire, par exemple le cyanure de tétraéthylammonium ; dans ce dernier cas la réaction de substitution nucléophile de l'étape a) ou de l'étape h) est réalisée en présence d'un catalyseur de transfert de phase.

15 Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est le fluor, on peut utiliser comme réactif de formule (III) ou (XI) un agent de fluorination ; comme agent de fluorination, on peut citer un fluorure d'ammonium quaternaire tel que le fluorure de tétrabutylammonium ; un fluorure métallique, par exemple le fluorure de potassium utilisé en présence d'une base faible comme le carbonate de potassium et d'un agent complexant comme le Kryptofix® ; un complexe d'acide fluorhydrique, par exemple  
20 un complexe (HF)<sub>n</sub>-amine tertiaire avec n = 1, 2, 3, tel que (HF)<sub>3</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>. Préférentiellement, on prépare un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> = F à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> = OH par fluorination : on peut soit réaliser une fluorination directe, par exemple avec le trifluorure de diéthylaminosulfure, soit, selon le procédé 2, préparer de façon intermédiaire un  
25 composé de formule (X) puis effectuer la fluorination par un agent tel qu'un agent de fluorination décrit ci-dessus.

Plus particulièrement, on préfère préparer un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> = F par le procédé 1 à partir d'un ester de formule (II) et en utilisant comme  
30 composé de formule (III) le fluorure de potassium (R'<sub>1</sub>A = KF) en présence d'un agent complexant comme le Kryptofix®.

De façon particulière, on prépare un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un fluor et R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> et/ou R<sub>9</sub> représente un fluorométhyle en utilisant comme produit de départ un composé de formule (II) dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> et/ou R<sub>9</sub> représente un bromométhyle. La fluorination effectuée selon l'un  
35 des procédés décrits ci-dessus permet de transformer R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> et/ou R<sub>9</sub> en fluorométhyle. Le composé de départ (II) est préparé par action de la N-

bromosuccinimide sur un composé de formule (VII) dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  et/ou  $R_9$  représente un méthyle.

Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle  $R_1$  est un groupe  $-NR_{10}R_{11}$  on peut faire réagir à l'étape a) une amine de formule :  $HNR_{10}R_{11}$  (III).  
5 Préférentiellement, on prépare un composé de formule (I) dans laquelle  $R_1 = NR_{10}R_{11}$  selon le procédé 2 à partir d'un composé de formule (I') dans laquelle  $R'_1 = OH$  par transformation intermédiaire de l'alcool en méthyloxy, en tosyloxy ou en trifluorométhanesulfonyloxy puis action d'une amine  $HNR_{10}R_{11}$ , en présence d'une base non nucléophile telle qu'un hydruure métallique, comme l'hydruure de sodium.

10 Le composé de formule (I) obtenu par le procédé selon l'invention est isolé, sous forme d'une base libre ou de sel ou de solvate, selon les techniques conventionnelles.

Le composé de formule (I) peut être isolé sous forme d'un de ses sels, par exemple le chlorhydrate ou l'oxalate ; dans ce cas, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou d'ammonium, la triéthylamine ou un carbonate ou bicarbonate alcalin tel  
15 que le carbonate ou le bicarbonate de sodium ou de potassium, et transformée dans un autre sel comme le méthanesulfonate, le fumarate ou le 2-naphtalènesulfonate.

Lorsque le composé (I) est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement  
20 de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans l'acétone, avec une solution de l'acide dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* pour les récepteurs aux cannabinoïdes centraux, dans les conditions expérimentales décrites par  
25 Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613.

Plus particulièrement, les composés de la présente invention, tel quel ou sous forme d'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs aux cannabinoïdes centraux, ayant un  $K_i$  compris  
30 entre 1 et 100 nM. Ils sont entre 100 et 1000 fois plus actifs sur les récepteurs centraux que sur les récepteurs périphériques, sont actifs par voie orale et passent la barrière hématoencéphalique.

La bonne pénétration des composés de la présente invention dans le système nerveux central a été mise en évidence par les expériences de liaison ex-vivo au  $[^3H]$ -CP55940 dans les conditions décrites par M. Rinaldi-Carmona et al., Life Sciences,  
35 1995, 56, 1941-1947.

D'autre part leur nature antagoniste a été démontrée par les résultats dans les modèles de l'inhibition de l'adenylyl cyclase et de la contraction du vas deferens de souris comme décrit dans M. Rinaldi-Carmona et al., FEBS Letters, 1994, 350, 240-244.

5 Grâce à leurs remarquables propriétés, notamment à leur grande affinité, à leur sélectivité pour le récepteur central et à leur capacité à pénétrer la barrière hématoencéphalique, les composés (I), tels quels ou éventuellement sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables ou de solvates, peuvent être utilisés comme principes actifs de médicaments destinés à combattre les maladies du système nerveux central  
10 des mammifères.

La toxicité des composés (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des troubles thymiques, des troubles anxieux, des troubles de l'humeur, du vomissement, des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, des neuropathies, de la migraine, du stress, des maladies  
15 d'origine psychosomatique, de l'épilepsie, des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson.

Les composés (I) selon l'invention peuvent également être utilisés en tant que médicament pour le traitement des troubles de l'appétit notamment en tant qu'anorexigène, pour le traitement de la schizophrénie, des troubles délirants, des  
20 troubles psychotiques en général, ainsi que des troubles liés à l'utilisation de substances psychotiques. De plus, les composés (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicament pour la chimiothérapie anticancéreuse.

De plus, les composés (I) selon l'invention, tels quels ou sous forme radiomarkée peuvent être utilisés comme outils pharmacologiques chez l'homme ou chez l'animal, pour la détection et le marquage des récepteurs centraux aux cannabinoïdes. En  
25 particulier les composés de formule (I) dans laquelle  $R_1$  est un atome de fluor radioactif tel que  $^{18}\text{F}$  peuvent être utilisés dans des études de tomographie par émission de positon afin de visualiser in vivo la localisation et la densité des récepteurs aux cannabinoïdes centraux et d'étudier la pharmacocinétique et la biodistribution  
30 d'agonistes ou d'antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes centraux.

D'autre part les composés de formule (I) contenant un groupe OH tel que ceux comprenant un groupe  $R_1 = \text{OH}$  ou  $R_1 = \text{hydroxy}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alcoxy}$  peuvent servir d'intermédiaires pour la préparation de ligands irréversibles comprenant des groupes photoactivables ou des groupes électrophiles tels que par exemple un azido, un  
35 isothiocyano, un haloacétamido, un accepteur de Michael ou un ester d'aldol. Ces

ligands irréversibles peuvent être utilisés pour isoler, purifier et caractériser les récepteurs aux cannabinoïdes, et identifier leur site actif.

5 Les composés de formule (I) contenant un groupe OH tel que ceux comprenant un groupe  $R_1 = OH$  ou  $R_1 = \text{hydroxy}(C_1-C_5)\text{alcoxy}$  peuvent également servir d'intermédiaires pour la préparation de ligands des récepteurs aux cannabinoïdes centraux contenant un groupement détectable par des méthodes immunochimiques, tel que par exemple le groupe biotiny. Ces ligands peuvent être utilisés pour la détection, la caractérisation et la purification des récepteurs aux cannabinoïdes centraux.

10 Les composés selon l'invention sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

15 Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates.

20 Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

25 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration topique, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

30 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,5 à 1000 mg, avantageusement de 1 à 500 mg, de préférence de 2 à 200 mg dudit principe actif par 35 unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

5 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimé, on peut ajouter au principe actif, micronisé ou non, un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

10 On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

15 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

20 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

25 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le polyéthylèneglycol.

30 Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant : un alcool tel que l'éthanol, un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol et un tensioactif hydrophile tel que le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration locale, on peut utiliser des gels, des pommades ou des crèmes.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminé ou réservoirs dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

35 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ - cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine ou méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.

5 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

10 Les points de fusion ou de décomposition des produits, F, sont mesurés en tube capillaire avec un appareil de Tottoli.

Les spectres de RMN sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO.

Dans les préparations et dans les exemples, les abréviations suivantes sont utilisées:

THF : tétrahydrofurane

CCl<sub>4</sub> : tétrachlorure de carbone

15 Ether : éther diéthylique

(iPr)<sub>2</sub>O : Ether iso : éther diisopropylique

EtOH : éthanol

AcOEt : acétate d'éthyle

MeOH : méthanol

20 DCM: dichlorométhane

NaOH : soude

NaHCO<sub>3</sub> : carbonate acide de sodium

NH<sub>4</sub>Cl : chlorure d'ammonium

NaH : hydruure de sodium

25 MgSO<sub>4</sub> : sulfate de magnésium

KOH : potasse

Kryptofix® : 4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1, 10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosane

AcOH : acide acétique

HCl : acide chlorhydrique

30 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : acide sulfurique

NaCl : chlorure de sodium

BOP : hexafluorophosphate de benzotriazol N-oxotris(diméthylamino)  
phosphonium

TA : température ambiante

35 F : point de fusion

TFA : acide trifluoroacétique

Pour l'interprétation des spectres RMN on utilise les abréviations suivantes :

s : singulet

s.e. : singulet élargi

d : doublet

5 d. de d. : doublet de doublet

t : triplet

q : quadruplet

m : multiplet ou massif.

#### PREPARATION 1 :

10 Ester méthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-bromométhylpyrazole-3-carboxylique.

A) Ester méthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

15 19,54 g d'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique sont dissous dans 350 ml de MeOH, on ajoute 0,97 g d'acide *para*-toluènesulfonique puis on chauffe à reflux pendant 18 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans AcOEt, lavé par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis par une solution saturée de NaCl. On sèche sur MgSO<sub>4</sub>, filtre l'insoluble puis concentre à sec pour obtenir 18,53 g du composé attendu, F = 133°C.

20 B) Ester méthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-bromométhylpyrazole-3-carboxylique.

25 A une solution de 9 g du composé de l'étape précédente dans 110 ml de CCl<sub>4</sub>, on ajoute 4,05 g de N-bromosuccinimide et 20 mg de peroxyde de benzoyle et on chauffe à reflux pendant 19 heures. La solution est filtrée puis le filtrat est lavé à l'eau, avec une solution saturée de NaCl, puis séché sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation du solvant, la mousse obtenue est reprise à TA par (iPr)<sub>2</sub>O et séchée sous vide. Le solide blanc obtenu est recristallisé dans (iPr)<sub>2</sub>O pour donner 5,96 g du composé attendu, F = 145°C.

#### PREPARATION 2

30 Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-hydroxyméthylpyrazole-3-carboxylique.

35 On place 2 g du composé de la PREPARATION 1 dans 30 ml de THF, on ajoute 30 ml de NaOH à 5 % puis on chauffe à reflux pendant 17 heures. Après refroidissement, on verse le milieu réactionnel dans 200 ml d'HCl à 5 %, à 0°C, extrait au DCM, lave par une solution saturée de NaCl puis sèche sur MgSO<sub>4</sub>. On obtient 1,79 g du produit attendu (solide amorphe).



## PREPARATION 3

Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-((2-hydroxyéthoxy)méthyl) pyrazole-3-carboxylique.

- 5 A) 5-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-((2-hydroxyéthoxy)méthyl) pyrazole-3-carboxylate de 2-hydroxyéthyle.

On place 2 g du composé de la PREPARATION 1 dans 80 ml de THF et l'on ajoute sous azote, à 0°C, 1,2 ml d'éthylèneglycol et 201 mg de NaH en 2 fois. On laisse revenir à TA puis on chauffe à reflux pendant 20 heures. Après évaporation du solvant, on reprend par une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl, extrait par AcOEt, lave à l'eau et sèche sur MgSO<sub>4</sub>. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par MeOH/DCM (1/99 à 2/98 ; v/v). On obtient 640 mg du produit attendu.

- 10 B) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-((2-hydroxyéthoxy)méthyl) pyrazole-3-carboxylique.

On place 670 mg du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de MeOH puis on ajoute 0,19 g de potasse dans 18 ml d'eau et on porte à reflux pendant 5 heures. Après retour du milieu réactionnel à TA, on ajoute 100 ml d'HCl à 5 %. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide pour donner 420 mg du composé, attendu, F = 182°C.

## PREPARATION 4

- 20 Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylthiométhyl)pyrazole-3-carboxylique.

- A) Ester méthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylthiométhyl)pyrazole-3-carboxylique.

On place 1,09 g du composé de la PREPARATION 1 dans 15 ml de THF et l'on ajoute 0,19 g de méthylthiolate de sodium. Après 6 jours sous agitation à TA, on dilue par 50 ml d'eau puis on extrait par AcOEt et lave par une solution saturée de NaCl. On obtient 0,90 g du composé attendu (solide amorphe).

- 25 B) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylthiométhyl)pyrazole-3-carboxylique.

30 Le composé de l'étape précédente (0,90 g) est placé dans 15 ml de MeOH, on ajoute 0,29 g de potasse dans 10 ml d'eau et on chauffe à reflux pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 100 ml d'eau glacée et acidifié à pH = 2 par addition d'HCl à 5 %. Le solide blanc obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide. On obtient 0,78 g du produit attendu (solide amorphe).

35

## PREPARATION 4 bis.

Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylthio méthyl)pyrazole-3-carboxylique.

5 On place 0,78 g de l'acide de la PREPARATION 4 dans 15 ml de toluène et l'on ajoute 0,49 ml de chlorure de thionyle puis on chauffe à reflux pendant 3 heures. On évapore le solvant sous vide, reprend le résidu par 30 ml de toluène et évapore à nouveau sous vide (2 fois). On obtient 1 g du produit attendu.

## PREPARATION 5

10 Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthoxyméthylpyrazole-3-carboxylique.

On prépare une solution contenant 1 g du composé de la PREPARATION 1 dans 30 ml de MeOH et 0,14 g de méthylate de sodium et on chauffe 18 heures à reflux. On ajoute 0,24 g de potasse dans 5 ml d'eau et chauffe encore 2 heures à reflux. On concentre sous vide, dilue dans 20 ml d'eau et acidifie à pH = 2 par addition d'HCl à 10 %.

15 Le solide blanc formé est filtré et lavé à l'eau pour donner 0,82 g du produit attendu, F = 95°C.

## PREPARATION 5 bis

Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthoxyméthylpyrazole-3-carboxylique.

20 L'acide de la PREPARATION 5 (0,82 g) est placé dans 30 ml de toluène, on ajoute 0,54 ml de chlorure de thionyle puis on chauffe à reflux pendant 2 heures. On évapore à sec, reprend dans 20 ml de toluène et évapore à sec à nouveau (2 fois). La mousse blanche obtenue est utilisée directement dans une étape ultérieure pour préparer un composé selon l'invention.

## 25 PREPARATION 6

Ester *tert*-butylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-bromométhylpyrazole-3-carboxylique.

A) Ester *tert*-butylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

30 On introduit dans un autoclave de 250 ml une solution de 5 g d'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique dans 35 ml de dioxane puis refroidit à -10°C. On ajoute ensuite 2 ml d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré et 70 ml de 2-méthylpropène refroidi à -10°C, ferme l'autoclave, laisse revenir à TA puis chauffe à 40°C pendant 18 heures sous forte agitation. Après refroidissement à TA, on concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase

35 organique à l'eau, par une solution à 5 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, par une solution saturée de

NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange toluène/AcOEt de (90/10 ; v/v) à (80/20 ; v/v). On obtient 3,15 g du produit attendu,  $F = 112^\circ\text{C}$ .

- 5 B) Ester *tert*-butylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-bromométhylpyrazole-3-carboxylique.

A une solution de 4,28 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 86 ml de  $\text{CCl}_4$ , on ajoute 1,94 g de N-bromosuccinimide et 10 mg de peroxyde de benzoyle, puis chauffe à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement à TA, on filtre l'insoluble et concentre sous vide le filtrat. On obtient 2,48 g du produit attendu,  $F = 139^\circ\text{C}$ .

10

#### PREPARATION 7

Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-cyanométhylpyrazole-3-carboxylique.

- 15 A) Ester *tert*-butylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-cyanométhylpyrazole-3-carboxylique.

A une solution de 0,6 g du composé obtenu à la PREPARATION 6 dans 20 ml de DCM on ajoute 0,229 g de cyanure de tétraéthylammonium et chauffe à reflux pendant 5 heures. On lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , par une solution saturée de NaCl, sèche la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (5/95 ; v/v). On obtient 0,55 g du produit attendu,  $F = 168^\circ\text{C}$ .

20

- B) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-cyanométhylpyrazole-3-carboxylique.

On laisse 30 minutes sous agitation à TA un mélange de 0,55 g du composé obtenu à l'étape précédente et 3 ml de TFA. On concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,341 g du produit attendu.

25

#### PREPARATION 7 bis

Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-cyanométhylpyrazole-3-carboxylique.

30

A un mélange de 0,91 g du composé obtenu à la PREPARATION 7 et 20 ml de toluène, on ajoute goutte à goutte 0,91 ml de chlorure de thionyle puis chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre sous vide, reprend le résidu au toluène et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,1 g du produit attendu.

35

## PREPARATION 8

Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-bromométhylpyrazole-3-carboxylique.

- 5 A une solution de 10,73 g d'ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique dans 200 ml de  $\text{CCl}_4$ , on ajoute 4,8 g de N-bromosuccinimide et 20 mg de peroxyde de benzoyle puis chauffe à reflux pendant 16 heures. On filtre l'insoluble et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On obtient 14,13 g du produit attendu.

## PREPARATION 9

Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylsulfonylméthyl)-pyrazole-3-carboxylique.

- 15 A) Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylthiométhyl)pyrazole-3-carboxylique.

On chauffe à reflux pendant 5 jours une solution de 3 g du composé obtenu à la PREPARATION 8 et 0,68 g de méthylthiolate de sodium dans 40 ml de THF. On hydrolyse par ajout de 50 ml d'eau, concentre sous vide le THF, extrait la phase aqueuse restante au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,51 g du produit attendu.

- 20 B) Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylsulfonylméthyl)pyrazole-3-carboxylique.

A une solution de 2,51 g du composé obtenu à l'étape précédente, dans 25 ml de DCM, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,96 g d'acide *m*-chloroperbenzoïque à 50 % dans 25 ml de DCM puis chauffe à reflux pendant 16 heures. On extrait le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution à 5 % de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , par une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange toluène/ $\text{AcOEt}$  (80/20 ; v/v). On obtient 0,68 g du produit attendu.

- 30 C) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylsulfonylméthyl)-pyrazole-3-carboxylique.

A une solution de 0,65 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de  $\text{MeOH}$  on ajoute une solution de 0,25 g de  $\text{KOH}$  dans 20 ml d'eau puis chauffe à reflux pendant 1 heure. On verse le mélange réactionnel sur 50 ml d'une solution à 10 % d' $\text{HCl}$  refroidie à  $0^\circ\text{C}$ , essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide. On obtient 0,68 g du produit attendu.

35

## PREPARATION 9 bis

Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylsulfonylméthyl)pyrazole-3-carboxylique.

5 A une solution de 0,53 g du composé obtenu à la PREPARATION 9 dans 3 ml de toluène, on ajoute 0,5 g de chlorure de thionyle puis chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre sous vide, reprend le résidu dans 5 ml de toluène et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,53 g du produit attendu.

## PREPARATION 10

10 Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-fluorométhylpyrazole-3-carboxylique.

A) Ester méthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-fluorométhylpyrazole-3-carboxylique.

15 A une solution de 0,65 g du composé obtenu à la PREPARATION 1 dans 50 ml d'acétonitrile sec on ajoute successivement 0,51 g de Kryptofix® et 0,79 g de fluorure de potassium sec puis chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre sous vide, reprend le résidu par 30 ml d'eau, extrait par 30 ml d'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,57 g du produit attendu sous forme de solide blanc, F = 114°C.

20 B) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-fluorométhylpyrazole-3-carboxylique.

25 A une solution de 0,49 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de MeOH, on ajoute à TA 10 ml d'une solution à 30 % de NaOH et laisse 10 minutes sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans 60 ml d'une solution à 2,5 % d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,45 g du produit attendu sous forme de solide blanc, F = 60-80°C.

## EXEMPLE 1

N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-hydroxyméthylpyrazole-3-carboxamide.

30 On place 1,75 g du composé de la PREPARATION 2 dans 30 ml de DCM et on ajoute successivement 1,53 ml de triéthylamine, 0,50 ml de 1-aminopipéridine puis, à 0°C, 2,33 g de BOP. On laisse sous agitation à 0°C pendant 10 minutes puis à TA pendant 3 heures et demie. On verse le milieu réactionnel dans 100 ml d'eau glacée, extrait au DCM, lave à l'eau, par une solution saturée de NaCl, puis sèche sur MgSO<sub>4</sub>.  
35 Le résidu obtenu est chromatographié sur silice fine en éluant par AcOEt/toluène (20/80 à 40/60 ; v/v). On obtient 800 mg du composé attendu, F = 118°C.

## RMN

1,1 à 1,7 ppm : m : 6H

2,7 ppm : t : 4H

4,4 ppm : d : 2H

5 5,15 ppm : t : 1H

7,1 à 7,45 ppm : système AA'-BB' : 4H

7,5 ppm : d. de d. : 1H

7,7 ppm : m : 2H

9,35 ppm : s : 1H

## 10 EXEMPLE 2

N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-((2-hydroxyéthoxy)méthyl)pyrazole-3-carboxamide.

15 A une solution de 420 mg du composé de la PREPARATION 3 dans 20 ml de DCM, on ajoute successivement 0,33 ml de triéthylamine, 0,11 ml de 1-aminopipéridine, puis, à 0°C, 0,50 g de BOP. On laisse sous agitation 10 minutes à 0°C puis 3 heures à TA. On reprend par 120 ml d'eau glacée, extrait au DCM, lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le résidu est chromatographié sur silice fine en éluant par AcOEt/toluène (20/80 à 40/60 ; v/v). On obtient 210 mg du composé attendu, F = 194°C.

## 20 RMN

1,2 à 1,7 ppm : m : 6H

2,75 ppm : t : 4H

3,45 ppm : m : 4H

4,4 à 4,7 ppm : m : 3H

25 7,2 à 7,5 ppm : système AA'-BB' : 4H

7,6 ppm : d. de d. : 1H

7,7 à 7,8 ppm : m : 2H

9,35 ppm : s : 1H

## EXEMPLE 3

30 N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-fluorométhylpyrazole-3-carboxamide.

Une solution de 600 mg du composé de l'EXEMPLE 1 dans 24 ml de DCM est ajoutée goutte à goutte à une solution de 0,19 ml de trifluorure de diéthylaminosulfure dans 24 ml de DCM à -78°C, sous azote. On laisse revenir lentement à 0°C puis agite le mélange une heure à 0°C. Le mélange réactionnel est versé dans une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis on extrait au DCM, lave par une solution saturée de NaCl et

35

sèche sur  $\text{MgSO}_4$ . Le résidu est chromatographié sur silice fine en éluant par AcOEt/toluène (5/95 à 40/60 ; v/v). On obtient 250 mg du produit attendu,  $F = 184^\circ\text{C}$ .

RMN

- 5  
1,3 à 1,8 ppm : m : 6H  
2,85 ppm : t : 4H  
5,6 ppm : d : 2H  
7,3 à 7,6 ppm : système AA'-BB' : 4H  
7,7 ppm : d. de d. : 1H  
7,85 ppm d : 1H  
10 7,95 ppm : d : 1H  
9,25 ppm : s : 1H

On peut également préparer ce composé en suivant le mode opératoire décrit ci-dessous.

- 15 A une solution de 0,065 g du composé obtenu à la PREPARATION 10 dans 3 ml de toluène, on ajoute à TA 0,036 ml de chlorure de thionyle puis place le mélange réactionnel dans un bain d'huile à  $70^\circ\text{C}$  et chauffe progressivement à  $120^\circ\text{C}$ . Après 5 minutes, on fait barboter de l'azote dans le mélange réactionnel par intermittence et poursuit le chauffage pendant 10 minutes. On refroidit le mélange réactionnel à TA et concentre sous vide. On dissout le résidu dans 5 ml de DCM et ajoute cette solution à  
20 une solution de 0,021 ml de 1-aminopipéridine et 0,054 ml de triéthylamine dans 5 ml de DCM refroidie à  $0^\circ\text{C}$ . Après 30 minutes sous agitation à TA, on verse le mélange réactionnel dans une solution à 2,5 % d' $\text{H}_2\text{SO}_4$ , extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,07 g du produit attendu.

25 EXEMPLE 4

N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylthiométhyl)pyrazole-3-carboxamide.

- 30 On place 1 g du composé de la PREPARATION 4 bis dans 15 ml de DCM et l'on ajoute goutte à goutte une solution de 0,23 ml de 1-aminopipéridine et 0,29 ml de triéthylamine dans 15 ml de DCM. Après 16 heures sous agitation à TA, on verse dans 100 ml d'eau glacée. On extrait au DCM, lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. Le produit obtenu cristallise dans le mélange  $(i\text{Pr})_2\text{O}/\text{DCM}$ . On obtient 0,67 g du produit attendu,  $F = 183^\circ\text{C}$ .

RMN

- 35 1,1 à 1,7 ppm : m : 6H  
1,8 ppm : s : 3H

2,7 ppm : t : 4H  
3,8 ppm : s : 2H  
7,1 à 7,4 ppm : système AA'-BB' : 4H  
7,5 ppm : d : 1H  
7,65 ppm : s : 1H  
7,7 ppm : d : 1H  
9,15 ppm : s : 1H

#### EXEMPLE 5

Chlorhydrate de N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthoxyméthylpyrazole-3-carboxamide.

On place le produit obtenu à la PREPARATION 5 bis dans 10 ml de DCM et on l'ajoute goutte à goutte à une solution refroidie à 0°C de 0,24 ml de 1-aminopipéridine et 0,33 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM. On laisse 16 heures sous agitation à TA puis on extrait au DCM et lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. Pour préparer le sel, le produit obtenu est dissous dans l'éther et additionné d'éther chlorhydrique. Le solide obtenu est filtré puis recristallisé dans le mélange MeOH/Et<sub>2</sub>O. On obtient 0,16 g du produit attendu, F = 198°C.

#### RMN

1,3 à 1,9 ppm : s : 6H  
3,25 ppm : t : 4H  
3,2 ppm : s : 3H  
4,45 ppm : s : 2H  
5,9 ppm : s.e. : 1H  
7,2 à 7,5 ppm système AA'-BB' : 4H  
7,6 ppm : d. de d. : 1H  
7,7 à 7,9 ppm : m : 2H  
10,85 ppm : s.e. : 1H

#### EXEMPLE 6

N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-cyanométhylpyrazole-3-carboxamide.

On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 1,1 g du composé obtenu à la PREPARATION 7 bis, 0,3 ml de 1-aminopipéridine et 0,39 ml de triéthylamine dans 15 ml de DCM. On concentre sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice, en éluant par le mélange toluène/AcOEt (95/5 ; v/v) puis (90/10 ; v/v). On obtient 0,066 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 123°C.



## RMN

1,2 à 1,8 ppm : m : 6H

2,8 ppm : t : 4H

5 4,05 ppm : s : 2H

7,2 à 7,5 ppm : système AA'-BB' : 4H

7,6 ppm : d de d : 1H

7,8 ppm : d : 1H

7,85 ppm : d : 1H

10 9,45 ppm : s : 1H

## EXEMPLE 7

N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthyl-sulfonylméthyl)pyrazole-3-carboxamide.

15 On refroidit à 0°C une solution de 0,14 g de 1-aminopipéridine et 1,3 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 0,53 g du composé obtenu à la PREPARATION 9 bis et laisse 3 heures sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange toluène/AcOEt (70/30 ; v/v). On obtient 0,38 g du produit attendu, F = 171°C.

## RMN

1,2 à 1,8 ppm : m : 6H

2,85 ppm : t : 4H

2,9 ppm : s : 3H

25 4,7 ppm : s : 2H

7,4 à 7,6 ppm : système AA'-BB' : 4H

7,65 ppm : d de d : 1H

7,85 ppm : d : 1H

7,9 ppm : d : 1H

30 9,45 ppm : s : 1H

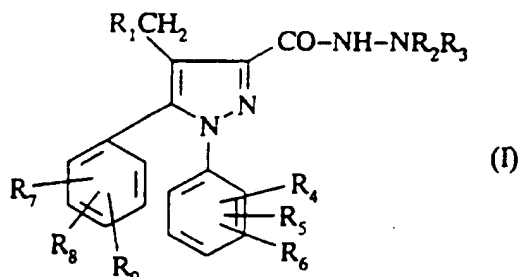
35

## REVENDICATIONS

## 1. Composé de formule :

5

10



dans laquelle :

15

20

25

30

35

-  $R_1$  représente un fluor, un hydroxy, un  $(C_1-C_5)$ alcoxy, un  $(C_1-C_5)$ alkylthio, un hydroxy $(C_1-C_5)$ alcoxy, un groupe  $-NR_{10}R_{11}$ , un cyano, un  $(C_1-C_5)$ alkylsulfonyle, un  $(C_1-C_5)$ alkylsulfinyne ;

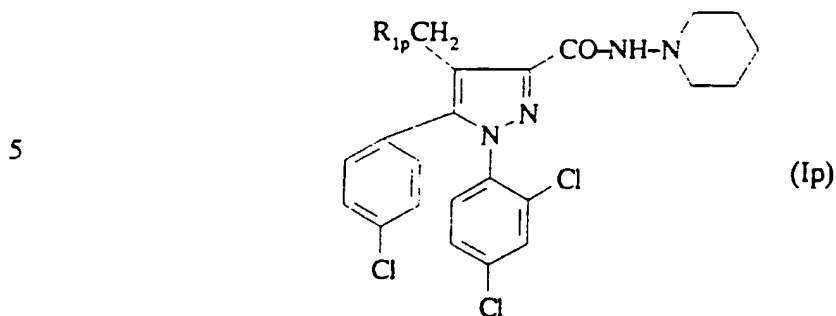
-  $R_2$  et  $R_3$  représentent un  $(C_1-C_4)$ alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un  $(C_1-C_3)$ alkyle ou par un  $(C_1-C_3)$ alcoxy ;

-  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle, et lorsque  $R_1$  représente un fluor,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  et/ou  $R_9$  peuvent également représenter un fluorométhyle ; et à la condition que l'un au moins des substituants  $R_4$  ou  $R_7$  soit différent de l'hydrogène ;

-  $R_{10}$  et  $R_{11}$  représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un  $(C_1-C_5)$ alkyle ou  $R_{10}$  et  $R_{11}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, morpholin-4-yle, pipérazin-1-yle non substitué ou substitué par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;

ainsi que ses sels et leurs solvates.

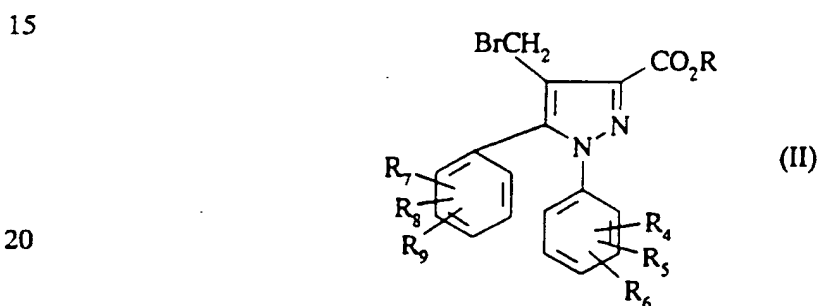
2. Composé selon la revendication 1 de formule :



10 dans laquelle  $R_{1p}$  représente un fluor, un méthoxy ou un méthylthio, ainsi que ses sels et leurs solvates.

3. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, de ses sels et de leurs solvates, caractérisé en ce que :

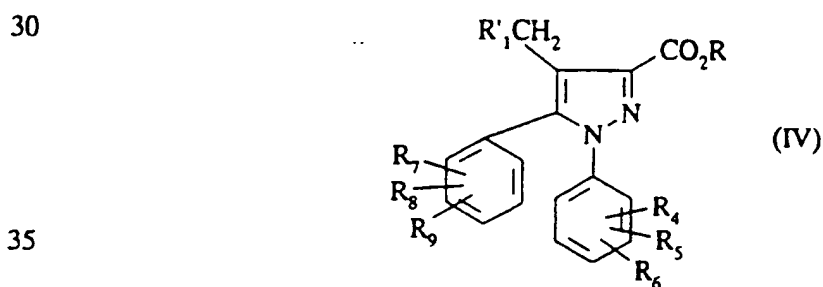
a) on traite un ester bromé de formule :



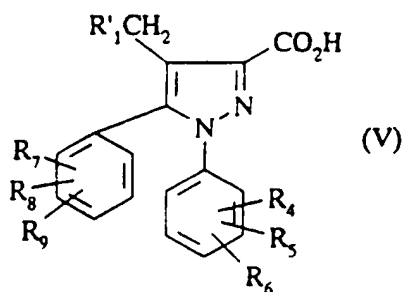
25 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et R représente un  $(C_1-C_4)$ alkyle, par un composé de formule :  $R'_1$  A (III) dans laquelle  $R'_1$  représente  $R_1$  tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ou un précurseur de  $R_1$  et A représente un hydrogène ou un cation ;

$b_1$ ) dans l'ester ainsi obtenu, on transforme éventuellement  $R'_1$  en  $R_1$  ;

$b_2$ ) on saponifie l'ester obtenu à l'étape a) ou à l'étape  $b_1$ ), de formule :



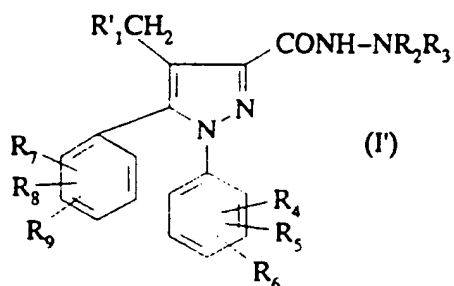
c) on traite l'acide ainsi obtenu de formule :



ou un dérivé fonctionnel de cet acide, avec une hydrazine de formule :  $H_2N-NR_2R_3$  (VI) dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

d<sub>1</sub>) dans le composé ainsi obtenu, on transforme éventuellement  $R'_1$  en  $R_1$  ; et

d<sub>2</sub>) éventuellement, on transforme le composé obtenu à l'étape c) ou l'étape d<sub>1</sub>) de formule :

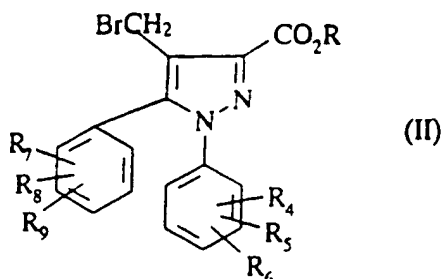


en l'un de ses sels ou de leurs solvates.

- 25
4. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle  $R_1 = R_{1a}$  et représente un groupe choisi parmi un fluor, un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkylthio, un hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy, un cyano ou un groupe  $-NR_{10}R_{11}$  dans lequel  $R_{10}$  et  $R_{11}$  sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1, caractérisé en ce que :

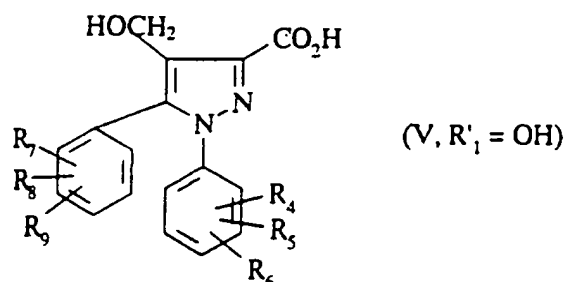
30 a) on traite un ester bromé de formule :

35



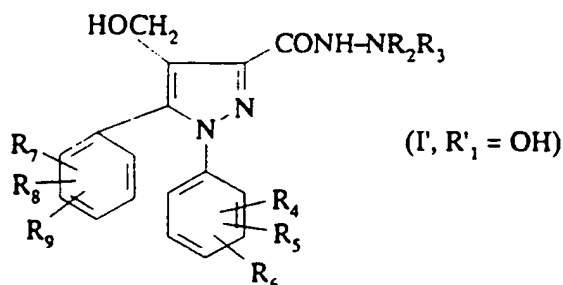
dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R$  sont tels que définis dans la revendication 3 par un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux ;

b) on traite l'acide ainsi obtenu de formule :



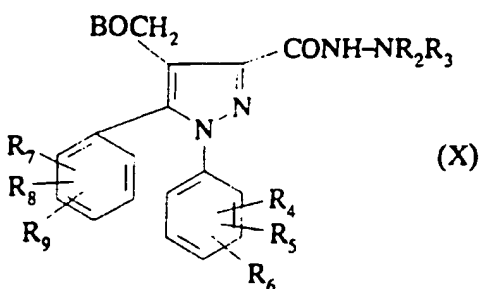
ou un dérivé fonctionnel de cet acide, avec une hydrazine de formule  $H_2N-NR_2R_3$  (VI) dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

c) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



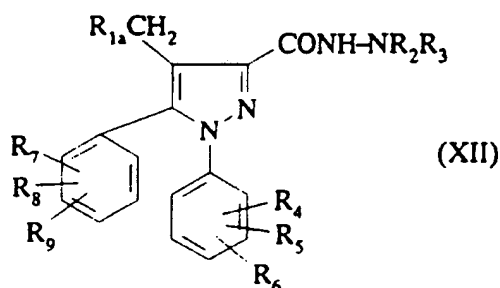
par un composé de formule  $Hal-B$  dans laquelle  $Hal$  représente un halogène et  $B$  représente un radical mésyle, tosylo ou trifluorométhanesulfonyle ;

d) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



par un composé de formule  $R_{1a}A$  (XI) dans laquelle  $R_{1a}$  est tel que défini ci-dessus et A représente un hydrogène ou un cation ; et

e) éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu de formule :



en l'un de ses sels ou de leurs solvates.

5. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif un composé selon l'une des revendications 1 ou 2.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, sous forme d'unité de dosage, dans laquelle le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutique.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, contenant 0,5 à 1000 mg de principe actif.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, contenant 2 à 200 mg de principe actif.
9. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 ou 2, tel quel ou sous forme radiomarquée, comme outil pharmacologique.
10. Utilisation selon la revendication 9 d'un composé de formule (I), dans laquelle  $R_1$  est  $^{18}F$ .
11. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 ou 2, de formule (I), dans laquelle  $R_1$  est un hydroxy ou hydroxy( $C_1-C_5$ )alcoxy, pour la préparation de ligands permettant d'isoler, purifier et caractériser les récepteurs aux cannabinoïdes.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. nat. Application No.  
PCT/FR 96/01847

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 C07D231/14 A61K31/415		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 576 357 A (ELF SANOFI) 29 December 1993 cited in the application see claims; examples 153-158 ---	1,5
Y	EP 0 656 354 A (SANOFI) 7 June 1995 cited in the application see the whole document ---	1,5
Y	EP 0 658 546 A (SANOFI) 21 June 1995 cited in the application see the whole document ---	1,5
A	EP 0 477 049 A (SANOFI) 25 March 1992 see abstract; examples 109-111 ---	1,5
A	EP 0 647 629 A (SANOFI) 12 April 1995 see abstract ---	1,5
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  5 February 1997		Date of mailing of the international search report  20.02.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Frelon, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. nat. Application No.

PCT/FR 96/01847

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 449 350 A (G.N. WALKER) 10 June 1969 see abstract -----	1,5



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 96/01847

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-576357	29-12-93	FR-A- 2692575	24-12-93
		AU-A- 4143893	06-01-94
		BR-A- 9302435	11-01-94
		CA-A- 2098944	24-12-93
		CZ-A- 9301172	16-03-94
		HU-A- 64526	28-01-94
		JP-A- 6073014	15-03-94
		NO-A- 932296	27-12-93
		NZ-A- 247961	28-08-95
		SK-A- 65493	02-02-94
		ZA-A- 9304511	22-02-94
EP-A-656354	07-06-95	FR-A- 2713224	09-06-95
		FR-A- 2713225	09-06-95
		AU-A- 7899994	15-06-95
		CA-A- 2136893	21-06-95
		CN-A- 1110968	01-11-95
		CZ-A- 9403016	14-06-95
		FI-A- 945690	03-06-95
		HU-A- 71498	28-11-95
		JP-A- 7309841	28-11-95
		NO-A- 944625	06-06-95
		NZ-A- 270025	26-09-95
		PL-A- 306067	12-06-95
		ZA-A- 9409342	09-10-95
EP-A-658546	21-06-95	FR-A- 2714057	23-06-95
		JP-A- 7324076	12-12-95
		US-A- 5462960	31-10-95
EP-A-477049	25-03-92	FR-A- 2665898	21-02-92
		AU-B- 646683	03-03-94
		AU-A- 8259691	27-02-92
		CA-A- 2049514	21-02-92
		HU-A- 9500632	28-11-95
		IL-A- 99225	31-10-95
		JP-A- 4244065	01-09-92
		LT-A,B 656	31-01-95
		LV-B- 10434	20-10-95
		PL-B- 169085	31-05-96

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No.

PCT/FR 96/01847

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-477049		US-A- 5420141	30-05-95
EP-A-647629	12-04-95	FR-A- 2711140	21-04-95
		AU-A- 7575394	04-05-95
		CA-A- 2117821	13-04-95
		CN-A- 1108651	20-09-95
		FI-A- 944770	13-04-95
		HU-A- 70048	28-09-95
		JP-A- 7278114	24-10-95
		NO-A- 943837	18-04-95
		NZ-A- 264661	27-08-96
		US-A- 5502059	26-03-96
		US-A- 5585497	17-12-96
		US-A- 5523455	04-06-96
		ZA-A- 9407957	22-05-95
US-A-3449350	10-06-69	NONE	

PCT/FR 96/01847

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No  
PCT/FR 96/01847

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 3 449 350 A (G.N. WALKER) 10 Juin 1969 voir abrégé -----	1,5

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No  
PCT/FR 96/01847

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets)	Date de publication
EP-A-576357	29-12-93	FR-A- 2692575	24-12-93
		AU-A- 4143893	06-01-94
		BR-A- 9302435	11-01-94
		CA-A- 2098944	24-12-93
		CZ-A- 9301172	16-03-94
		HU-A- 64526	28-01-94
		JP-A- 6073014	15-03-94
		NO-A- 932296	27-12-93
		NZ-A- 247961	28-08-95
		SK-A- 65493	02-02-94
		ZA-A- 9304511	22-02-94
EP-A-656354	07-06-95	FR-A- 2713224	09-06-95
		FR-A- 2713225	09-06-95
		AU-A- 7899994	15-06-95
		CA-A- 2136893	21-06-95
		CN-A- 1110968	01-11-95
		CZ-A- 9403016	14-06-95
		FI-A- 945690	03-06-95
		HU-A- 71498	28-11-95
		JP-A- 7309841	28-11-95
		NO-A- 944625	06-06-95
		NZ-A- 270025	26-09-95
		PL-A- 306067	12-06-95
		ZA-A- 9409342	09-10-95
EP-A-658546	21-06-95	FR-A- 2714057	23-06-95
		JP-A- 7324076	12-12-95
		US-A- 5462960	31-10-95
EP-A-477049	25-03-92	FR-A- 2665898	21-02-92
		AU-B- 646683	03-03-94
		AU-A- 8259691	27-02-92
		CA-A- 2049514	21-02-92
		HU-A- 9500632	28-11-95
		IL-A- 99225	31-10-95
		JP-A- 4244065	01-09-92
		LT-A,B 656	31-01-95
		LV-B- 10434	20-10-95
		PL-B- 169085	31-05-96

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 96/01847

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-477049		US-A- 5420141	30-05-95
EP-A-647629	12-04-95	FR-A- 2711140	21-04-95
		AU-A- 7575394	04-05-95
		CA-A- 2117821	13-04-95
		CN-A- 1108651	20-09-95
		FI-A- 944770	13-04-95
		HU-A- 70048	28-09-95
		JP-A- 7278114	24-10-95
		NO-A- 943837	18-04-95
		NZ-A- 264661	27-08-96
		US-A- 5502059	26-03-96
		US-A- 5585497	17-12-96
		US-A- 5523455	04-06-96
		ZA-A- 9407957	22-05-95
US-A-3449350	10-06-69	AUCUN	